UNIVERSITÉ de TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 80

SUR LE POUVOIR EUTROPHIQUE DE LA COLIMYCINE ET DE LA POLYMYXINE DANS LE TRAITEMENT DES GASTRO-ENTÉRITES A ESCHERICHIA COLI PATHOGÈNE Type 111 B4 CHEZ LE PRÉMATURÉ

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en novembre 1962

par

Anne-Marie JAMBON

Membres du Jury : .... MM. SOREL — Président
VIRENQUE
BARDIER — Assesseurs
BOUISSOU
RIBAUT — Suppléant

Imprimerie PEZOUS
32, Place Jean-Jaurès
ALBI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0031

UNIVERSITÉ de TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 80

SUR LE POUVOIR EUTROPHIQUE DE LA COLIMYCINE ET DE LA POLYMYXINE DANS LE TRAITEMENT DES GASTRO-ENTÉRITES A ESCHERICHIA COLI PATHOGÈNE Type 111 B4

CHEZ LE PRÉMATURÉ

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en novembre 1962

par

Anne-Marie JAMBON

Membres du Jury :....

MM.	SOREL	Président
	VIRENQUE	
	BARDIER	Assesseurs
	BOUISSOU	
	RIBAUT	Suppléant

Imprimerie PEZOUS
32, Place Jean-Jaurès
ALBI

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LAZORTHES
1er ASSESSEUR.. BLANC
2me ASSESSEUR.. N.
Doyens honoraires. GORSE, CALVET, LEFEBVRE BRUSTIER.

Professeurs honoraires. MM. RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANTA. DUCUING, TAPIE, DELAS, RISER, SOULA

SECTION MÉDECINE - Professeurs

Clinique médicale ..... MM.	MERIEL GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	BAZEX
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique de neurologie et de psychiatrie	GERAUD
Clinique obstétricale.....	GUILHEM
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT (H)
Clinique ophtalmologique...	CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale.....	CALVET
Clinique rhumatologique ..	RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU

Accouchement et obstétricie sociale..... MM.	PONTONNIER
Anatomie.....	LAZORTHES
Anatomie appliquée.....	POULHES
Anatomie pathologique.....	FABRE (J.)
Bactériologie, hygiène et medecine sociale.....	ANDRIEU
Chimie Biologique.....	VALDIGUIE
Electro-radiologie.....	MARQUES
Embryologie générale.....	BROUSSY (J.)
Histologie.....	BIMES
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....	DARNAUD
Médecine légale et du Travail.....	PLANQUES
Médecine Sociale.....	BONHOURE
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie Chirurgicale. ..	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale.....	SENDRAIL
Physico-Chimie	AUVERGNAT
Physiologie.....	LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie.....	BAISSET
Physique biologique et médicale.....	BUGNARD
Propédeutique médicale....	N.
Thérapeutique.....	DARDENNE

Professeurs à titre personnel

Anatomie générale et comparée..... MM.	COULOUMA
Pathologie médicale.....	LAPORTE (J)
Bactériologie ..... Mme	ENJALBERT

Anatomie pathologique..... MM	BOUISSOU
Anesthesiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRAADE
Histologie et embryologie...	PLANEL
Parasitologie	RUFFIÉ (J.)
Pathologie expérimentale ...	GLEIZES
Physiologie	MONTASTRUC BESSOU
Physique médicale.....	COMMANAY

Professeurs sans chaire

Biochimie médicale.....	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale.....	BRU

Maitres de conférences agrégés

Anatomie.....	BASTIDE

Agrégés

Pathologie médicale ..... MM.	MONNIER, RIBAUT, DELAUDE, CALAZEL, RASCOL
Pathologie chirurgicale.....	ENJALBERT, FICAT, PASQUIÉ, SOUQUET, SARRAZIN
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie...	DENARD

Médecine légale et du Travail MM	GREZES-RUEFF
Obstétrique	ESPAGNO
Odontostomatologie	N.
Pédiatrie	BARDIER

Agrégés libres

Anatomie..... .. MM.	THOMAS
Ophtalmologie	DEODATI
O. R. L.....	CLAUX
Pathologie chirurgicale.....	DIEULAFÉ

SECTION PHARMACIE - **Professeurs**

Botanique et Cryptogamie	M^me^	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique toxicologie et hygiène industrielle	MM.	BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Matière médicale		VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique		STANISLAS
Zoologie		ROUX

Professeur à titre personnel

Pharmacie ..... M. COUTURIER

Professeurs sans chaire

Sciences naturelles ..... M^me^ CAUJOLLE

Maîtres de conférences agrégés

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD
Sciences physiques		PITET
Toxicologie		BROUSSY (G.)

Personnel administratif

Secrétaire principal ..... M. ROCHE

Secrétaire ..... M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE MÉDECIN COLONEL A. JAMBON

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA TANTE
A MES SŒURS ET BELLE-SŒUR
A MES FRÈRE ET BEAUX-FRÈRES
A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile

et de Puériculture

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRENQUE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile
et d'Orthopédie.
Chirurgien des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER

Professeur Agrégé de Pédiatrie.
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUISSOU

Maître de Conférences Agrégé
d'Anatomie Pathologique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUT

Professeur Agrégé de Médecine Générale,

Ils ont bien voulu juger notre travail et honorer notre jury de thèse de leur prèsence. Nous les remercions bien vivement et les assurons de notre déférente gratitude.

A Monsieur le Docteur X. FLOUTARD

Médecin Chef du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier d'Albi.

Qui a bien voulu nous confier les observations, objet de ce travail et qui nous a conseillée dans sa réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux souvenir et de notre profonde gratitude.

A TOUS LES MÉDECINS ET CHIRURGIENS

DU CENTRE HOSPITALIER D'ALBI

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

germes. Aussi, tout antibiotique nouveau, actif sur la flore gram négatif, fait-il naître de grands espoirs.

La Colimycine et la Polymyxine ont suscité le plus vif intérêt chez les pédiatres grâce aux résultats remarquables obtenus dans le traitement des dyspepsies à Escherichia Coli pathogènes, et ont considérablement changé le pronostic de cette affection autrefois si sévère.

Au cours de l'hiver 1960-1961, nous avons eu dans le service des Prématurés du docteur Floutard, au Centre Hospitalier d'ALhI, une petite épidémie de gastro-entérite à colibacille pathogène portant sur six prématurés dont une toxicose.

Une coproculture pratiquée chez tous les prématurés du service s'est révélée positive chez six d'entr'eux. Pour tous, il s'agissait de l'Escherichia Coli 0 111 B 4.

Soumis à un régime spécial et à une thérapeutique par la Colimycine et la Polymyxine, il a été observé chez ces prématurés, en plus de la stérilisation rapide des selles et de la disparition des troubles digestifs, une augmentation de la courbe pondérale, régulière, continue, beaucoup plus importante qu'elle n'avait été antérieurement.

Ayant soumis à titre prophylactique les autres prématurés, dont la coproculture était négative, à ce même traitement par la Colimycine et la Polymyxine, mais à dose moindre, il a également été observé chez ces prématurés une amorce sensible de prise de poids.

Le rôle eutrophique de ces deux antibiotiques nouveaux est donc formel et fera l'objet de cette thèse.

Avant d'étudier et de conclure à ce rôle eutrophique de la Colimycine et de la Polymyxine, nous rappellerons rapidement ce que sont ces deux antibiotiques, nous brosserons un tableau rapide de la question des dyspepsies chez le nourrisson et nous présenterons les observations cliniques personnelles et les résultats du traitement obtenus dans le service.

CHAPITRE PREMIER

LA COLIMYCINE

Découverte. — La Colimycine a été isolée en 1949 d'un infiltrat de culture d'un micro-organisme, le bacillus colistinus d'origine tellurique par KOJAMA (Japon).

Propriétés physico-chimiques et structure. — Une fois purifiée par absorption sur poudre de charbon en milieu acide et par extraction par un solvant organique, la Colimycine se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, hygroscopique et facilement soluble dans l'eau.

Elle est très stable. Son activité n'est pas modifiée par des variations de Ph comprises entre 2 et 10, ni par une élévation de température au delà de 100° C, ni encore par la présence de liquides organiques : sérum ou sang.

Son originalité par rapport à d'autres antibiotiques est d'être un polypeptide à base de d-leucine, de thréonine, et d'autres acides aminés à l'exclusion de la d-sérine.

Par sa constitution chimique et par sa structure cyclopeptidique, la Colimycine se rapproche du groupe des Polymyxines.

On l'utilise en thérapeutique :

— le sulfate de Colimycine pour le traitement par voie orale.
— le méthane sulfonate de Colymicine pour la voie parentérale.

La Colimycine comme la Pénicilline est titrée en *Unités*.

Une *Unité* correspond à la quantité minima de substance nécessaire pour inhiber la croissance de la souche standard japonaise Nihj d'Escherichia Coli, dans un cc de bouillon de culture.

Activite in vitro.

1) **Action bactériostatique.** — L'action bactériostatique in vitro de la Colimycine déterminée par les auteurs japonais Ito, Myamura, Nivayama, Oishi, Igarashi, Hoshimo et Muto. à l'égard de très nombreuses souches bactériennes, est considérable, particulièrement vis-à-vis de la flore gram négatif.

Les auteurs italiens Di Nola et Salassa, puis Forni et Guidetti ont repris, en 1956, les travaux des auteurs japonais et leurs conclusions furent identiques : l'action de la Colimycine à l'égard des Escherichia, Salmonella et Shigella est le plus souvent supérieure à celle de la Streptomycine, de la Tifomycine et de la Tétracycline tant in vitro qu'in vivo.

Son action n'est pas négligeable vis-à-vis des germes gram positif.

Chabbert, en France, a recherché à son tour dans une étude comparative avec d'autres antibiotiques, la sensibilité d'une souche d'Escherichia Coli 111 B 4 à ces antibiotiques. Il est ressorti de cette étude, la supériorité d'activité de la Colimycine et l'indépendance complète entre l'activité de la Colimycine et celle des antibiotiques à large spectre. Son spectre d'activité restreint la rapproche d'un autre antibiotique : la Polymyxine.

2) **Action bactéricide.** — Suivant la définition de FLEMING, les antibiotiques sont des antiseptiques « agissant lentement ». Ceci est vérifié pour la plupart d'entr'eux. Les antibiotiques à large spectre, par exemple, ne sont capables de stériliser des suspensions de bacilles gram négatif qu'en des temps qui se mesurent en heures et même en jours.

La Colimycine, elle, commence à agir vers la dixième minute. Nous voyons donc que par la rapidité de son pouvoir bactéricide, elle se distingue des antibiotiques à large spectre et se rapproche des antiseptiques.

3) **Autres actions.** — La Colimycine est dotée d'une action mycostatique et fongicide vis-à-vis de différentes souches de Candida lui donnant un avantage considérable sur d'autres antibiotiques.

Elle serait aussi docée d'un pouvoir anti-toxique vis-à-vis de la toxine diphtérique dans certains cas.

Toxicité. — Les diverses études toxicologiques pratiquées au Japon, en Italie et en France montrent que la toxicité de la Colimycine est très faible et que sa tolérance par l'organisme est excellente. Administrée par voie orale ou parentérale, même au cours de traitements prolongés, jamais elle n'a provoqué de phénomènes toxiques aigus ou chroniques. Jamais on n'a observé de modification de la formule sanguine ni d'altération des fonctions hépatique et rénale.

Voies d'administration. — Posologie. — La Colimycine est utilisée presque exclusivement par voie intramusculaire et orale.

a) *Voie intramusculaire :* Les auteurs japonais recommandent 50.000 unités/kg/jour en trois ou quatre injections.

Actuellement, en France, chez le nourrisson, on utilise la posologie standard de 500.000 unités/jour en deux injections quotidiennes.

b) *Per os :* La voie orale est en principe réservée aux infections du tube digestif vis-à-vis desquelles elle se montre remarquablement active et sans danger de toxicité.

Chez l'enfant et tout particulièrement chez le nourrisson, Gomirato SANDRUCCI a montré que la Colimycine, administrée par voie orale, donne lieu à une absorption intestinale proportionnellement plus élevée que chez l'adulte. Les concentrations sanguines, qui sont relativement d'autant plus élevées que le sujet est plus jeune, atteignent alors un maximum vers la troisième heure. A la sixième heure, l'antibiotique est encore présent dans le sang, mais en concentration notablement réduite.

Les travaux de Gomirato SANDRUCCI ont montré que même administrée par voie orale chez le nourrisson, la Colimycine franchissait la barrière méningée. Ainsi peut se trouver réalisé, en même temps que le traitement d'une infection intestinale, un efficace traitement prophylactique d'éventuelles complications méningées à germes gram-négatif, souvent fréquentes chez le nouveau-né et le nourrisson.

L'élimination urinaire de la Colimycine est lente.

La posologie est en moyenne de 100.000 à 150.000 unités/kg/jour. Pratiquement, chez le nourrisson, elle est de 500.000 Unités réparties en deux et quatre prises journalières.

Expérimentation clinique. — Résultats. — Elle a montré largement la remarquable activité de la Colimycine en thérapeutique.

Ce sont les infections gastro-intestinales à germes gram-négatif de l'enfant et de l'adulte qui constituent les indications majeures de la Colimycine.

Actuellement des milliers de cas de gastro-entérites du nourrisson à Escherichia Coli pathogènes traités par la Colimycine ont été publiées en France et à l'étranger. Jamais il n'a été observé des phénomènes de résistance en clinique de la Colimycine vis-à-vis des Escherichia Coli Pathogènes particulièrement du type 111 B 4, résistance si souvent acquise au cours des traitements par les antibiotiques usuels.

Même in vitro, il a été très difficile d'obtenir des souches résistantes, et la résistance obtenue était très fragile.

Les résultats cliniques et bactériologiques du traitement des gastro-entérites du nourrisson à Escherichia Coli pathogènes ont toujours été très satisfaisants :

— action plus rapide sur les vomissements et les selles permettant une réalimentation plus précoce ;

— une diminution du nombre des rechutes ;

— L'absence de phénomènes toxiques ou de réactions secondaires ;

— la durée du traitement relativement plus courte ;

— la négativation rapide des coprocultures ;

— enfin son action remarquable sur la courbe pondérale.

Tout cela contribue à faire de la Colimycine un antibiotique de choix dans le traitement des gastro-entérites infantiles à Escherichia Coli pathogènes particulièrement du type 111 B 4, dont on sait la gravité des épidémies en milieu hospitalier ou dans les crèches, épidémies successives que les antibiotiques usuels n'arrivaient bientôt plus à juguler.

CHAPITRE II

LA POLYMYXINE

Découverte et Constitution. — La Polymyxine a été découverte presque simultanément par trois groupes de chercheurs : BENEDICT et LANGLYKKE ; STANLEY, SHEPERD et WHITE ; AINSFORTH, BROWN et BROWLFE.

C'est un produit élaboré par Bacillus polymyxa et qui renferme en fait plusieurs substances antibiotiques ; de nature polypeptidique, elles diffèrent par les groupes d'acides aminés qu'elles renferment et par leur degré de toxicité à l'animal.

LA POLYMYXINE B, la moins toxique, a seule été retenue pour l'emploi thérapeutique.

Elle se présente sous la forme de chlorydrate ou de sulfate. C'est une poudre blanche, cristalline, extrêmement stable en milieu sec ou en solution acide.

Spectre d'action. — Comme la Colimycine, son action est double : bactériostatique et bactéricide.

Son activité « in vitro » s'effectue avec élection sur une grande variété de bacilles à gram négatif dont on peut citer : Klebsiella pneumoniae, Hemophilus influenzae et pertussis, Pseudomas aeruginosa, Brucella abortus, Shigella dysenteriae, Salmonella typhi, Escherichia Coli, etc..

C'est donc un antibiotique à spectre relativement étroit, ce qui diminue d'autant les risques de stérilisation du milieu intestinal et les conséquences fâcheuses qui peuvent en résulter.

En ce qui concerne l'Escherichia Coli, FRANCK, WILLOX et FINLAND notent qu'il suffit d'une concentration de 10 gamma/ml pour observer l'inhibition de 96 % d'un lot de germes.

NETER et SHUMWAY relèvent que la Polymyxine se montrait l'antibiotique le plus actif « in vitro » sur neuf souches d'Escherichia Coli D 433 (0 111 B 4) isolés de selles d'enfants atteints de gastro-entérites.

De même, COOPER, WALTER et COLL notent que la Polymyxine est l'antibiotique le plus actif « in vitro » sur quarante quatre souches testées au cours d'une épidémie de gastro-entérites à Escherichia Coli spécifiques 0 127 B 8.

Son pouvoir bactériostatique et bactéricide sur les souches étudiées dépassait nettement celui de la Néomycine. Ces études ne comportèrent pas l'utilisation du produit en clinique.

Nous avons vu à propos de la Colimycine la parenté d'action de ces deux antibiotiques. Colimycine et Polymyxine ont toujours un comportement parallèle avec une supériorité d'action pour la Polymyxine.

L'action bactéricide de la Polymyxine est bien supérieure à celle de la Colimycine. La Polymyxine B constitue une exception bien plus évidente à la définition de FLEMING, et se comporte comme un véritable antiseptique par sa vitesse de destruction des germes, puisque, dans les mêmes conditions que pour la Colimycine, la Polymyxine agit immédiatement, dans un temps de l'ordre d'une seconde et qu'en cinq à dix minutes, il ne subsiste que 0,01 % de survivants.

La Colimycine elle, ne commence à devenir bactéricide qu'après une dizaine de minutes et après 80 minutes, il ne reste également que 0,01 % de survivants.

Ce pouvoir bactéricide de la Polymyxine a été étudié par FEW et SCHULWAN, cité par JAWETZ. Elle se combine avec la membrane cellulaire des germes et la détruit ; celle-ci tenant sous sa dépendance l'équilibre osmotique du corps bactérien, il se produit une lyse des différents constituants cellulaires.

Diffusion dans l'organisme. — Du fait de sa constitution polypeptidique, la Polymyxine franchit mal les barrières cellulaires. Introduite par voie intra-musculaire, elle est trouvée dans le sang à un taux maximum vers la deuxième heure. Elle est éliminée par le rein avec un retard de douze à vingt-quatre heures. Son passage dans la bile et le liquide céphalo-rachidien est infime.

Après ingestion, l'absorption digestive peut être considérée comme nulle aux doses thérapeutiques usuelles. La Polymyxine ne franchit pas la barrière digestive à des taux dosables après administration orale.

De ce fait la voie orale est pratiquement la seule utilisée dans les infections du tube digestif, car elle permet d'obtenir, sans danger de toxicité, une concentration élevée et prolongée de l'antibiotique dans le milieu intestinal. Ce point la rapproche encore de la Colimycine.

Toxicité. — Elle est certaine lorsque le produit est introduit par voie parentérale.

Elle se manifeste essentiellement au niveau du rein et du système nerveux : la filtration glomérulaire est perturbée avec protéinurie, parfois azotémie ; ce trouble est heureusement le plus souvent résolutif avec l'arrêt du traitement : il semble bien dû au produit lui-même et non aux impuretés qu'il peut contenir.

Les troubles nerveux sont représentés par des dysesthésies au niveau de la face et des membres et parfois la constitution d'un syndrôme ataxique. Ces phénomènes sont fonction de la dose introduite dans l'organisme et n'ont pu être observés que chez l'adulte. Ils sont effectivement absents après administration orale.

Voies d'administration. — Posologie. — Chez l'enfant et chez le nourrisson, la Polymyxine est essentiellement donnée par voie orale dans toutes les affections du tube digestif, en particulier dans les gastro-entérites à colibacilles pathogènes.

L'expérimentation clinique montre sa grande efficacité contre l'Escherichia Coli 0 111 B 4 très résistant aux antibiotiques à large spectre tels que Néomycine, etc..

Comme pour la Colimycine, aucune résistance acquise ne fut observée vis-à-vis de la Polymyxine.

CHABBERT s'est efforcé de rechercher l'existence d'une résistance. Ses travaux sur la Polymyxine et la Colimycine l'ont amené à une notion intéressante : l'existence d'une résistance croisée complète entre ces deux antibiotiques.

Les doses utilisées sont de 12,5 à 25 milligrammes par jour en moyenne pendant quatre à six jours. Mais le traitement peut être prolongé sans danger.

Les résultats cliniques observés ont toujours été excellents et les quelques décès rencontrés ont toujours été, sous la dépendance de causes pathologiques associées graves.

Dans la majorité des cas, les coprocultures sont négativées rapidement suivant de près l'amélioration des troubles digestifs.

Son action sur l'état général, en particulier sur la courbe pondérale, est certaine.

CHAPITRE III

Rappel Epidémiologique, Clinique et Bactériologique des Gastro-Entérites Infantiles à Escherichia Coli spécifiques.

Une classiffcation doit être faite dans les gastro-entérites infantiles.

Trois catégories sont à envisager, différentes dans leurs signes cliniques, leur gravité et la thérapeutique à employer :

1°) La gastro-entérite bénigne ou dyspepsie simple avec quelques signes digestifs : vomissements dans certains cas, diarrhée, mais conservation de l'état général ;

2°) La gastro-entérite de moyenne intensité ou dyspepsie grave ou état prétoxique ajoutant aux troubles du transit, la chute du poids, la déshydratation, des troubles rénaux et cardio-vasculaires ;

3°) Enfin la forme grave : état toxique, toxicose ou choléra infantile, caractérisé par le coma. Terme ultime : la neurotoxicose où aux troubles déjà vus, s'ajoutent de graves désordres nerveux avec phénomènes convulsifs, un dérèglement diencéphalitique se traduisant par une hypothermie, un état de shock et se terminant le plus souvent par la mort.

M. le Professeur Cathala a donné de la toxicose la définition suivante : « Celle-ci n'est pas une maladie, une entité bien définie, mais un syndrôme impliquant des faits d'origine diverse appartenant à tous les chapitres de la pathologie septique ».

I. - EPIDEMIOLOGIE

Les infections à Escherichia Coli spécifiques évoluent sur un mode épidémique, endémique ou sporadique. Les épidémies sont le fait de collectivités infantiles ; les infections sporadiques concernent les cas extra-hospitaliers ; l'état endémique peut s'installer dans une collectivité ou une région donnée.

Dans la grande majorité des cas, le contage intérieur est à incriminer. Mais on a pu observer un pourcentage non minime de portage d'entrée.

La dissémination dans le milieu extérieur s'effectue essentiellement par les fèces. Les germes ont été retrouvés aussi dans les vomissements. Il ne semble pas que la voie urinaire soit une voie habituelle d'élimination. Enfin les Escherichia Coli spécifiques ont été trouvés au niveau des voies respiratoires supérieures dans le pharynx, dans le nez.

L'élimination des germes à partir des fèces s'effectue à plusieurs périodes :

— elle peut précéder l'infection clinique. C'est la notion de porteurs précoces, révélés seulement par la coproculture systématique.

— après l'épisode gastro-entérique, la durée de portage reste extrêmement difficile à définir et grâce aux progrès de la thérapeutique l'élimination des germes devient très rare les deuxième et troisième semaines après le début du traitement.

A côté des porteurs malades, existent des porteurs sains restés indemnes ou dont les troubles digestifs conséquents furent minimes et méconnus. Ils jouent un rôle non négligeable dans la propagation de la maladie et la pérennisation d'une endémie.

Ce dernier mode de propagation n'existe pas en milieu hospitalier où une coproculture systématique est faite à tout nourrisson ou prématuré entrant dans le service.

La transmission de l'infection s'effectue suivant plusieurs modalités :

— par les mains du personnel soignant comme pour toute maladie fécale ;

— par l'air et les poussières : la contamination aéroportée expliquait la très haute contagiosité des infections à Escherichia Coli spécifiques ;

— par les aliments : elle ne semble pas très fréquente, surtout en pathologie infantile. P. MONNET, BUTTIAUX et COLL ont trouvé sur 605 échantillons examinés d'eau d'alimentation contaminée : un Escherichia Coli 111 B 4 et un Escherichia Coli 55 B 5.

Chez le nourrisson, l'eau n'est pas mise en cause, mais le lait. Il y a soixante ans, A. B. MARFAN parlait d' « infection nosocomiale » et écrivait dans son traité de l'Allaitement, que le seul fait de nourrir un enfant avec du lait animal crée un état de subinfection du contenu intestinal. Il fallait, d'après lui, en rendre responsable la caséine du lait de vache.

Actuellement, l'utilisation de laits en poudre, stérilisés et appropriés à l'âge, met hors de cause cette notion.

Il y a une protection indiscutable apportée par l'allaitement maternel. Chez le prématuré, cette protection est beaucoup moins nette.

Si l'on admet une contamination possible par les mains du personnel, cette absence de protection s'explique facilement par l'importance des manipulations que représentent les préparations diététiques, l'administration des repas au biberon ou par gavage.

Causes Favorisantes.

1) **L'âge.** — Les gastro-entérites à Escherichia Coli spécifiques représentent une maladie du nouveau-né et du premier âge ; après six mois, l'affection décroît très rapidement en fréquence. Après deux ans, elle semble exceptionnelle.

Le prématuré présente une fragilité particulière, ne bénéficiant d'aucune immunité transmise vis-à-vis du colibacille.

Cette fragilité est d'autant plus grande que l'enfant est de plus petit poids (en rapport direct avec le degré d'immaturité humorale).

Ceux-ci, en effet, bien qu'isolés en couveuses ou en boxes individuels et malgré les mesures d'asepsie habituelles, se montrent extrêmement réceptifs au contage intérieur. Quelques rares cas de contamination à la naissance ont été rencontrés.

2) **Constitution pathologique de l'enfant.** — Autant que le jeune âge, les circonstances pathologiques associées, favorisent l'apparition de la maladie : en dehors de la prématuration qui offre un terrain de choix, il faut parler de l'hypothrepsie, les infections aiguës des voies respiratoires, les malformations et encéphalopathies congénitales, type Mongolisme.

3) **Prédominance hivernale** qui s'oppose à la classique recrudescence des infections entérales durant la saison chaude. Ceci est dû à l'encombrement et au défaut d'ensoleillement durant cette période de l'année.

II. - CLINIQUE

1) Durée d'incubation.

Elle est variable. De 6 jours à 22 jours, étudiée de façon presque expérimentale chez le nouveau-né sur la date d'apparition des symptômes cliniques (qui précèdent souvent la positivation de la coproculture de 24 à 48 heures).

L'enfant prend volontiers un teint pâle et grisâtre, il présente un certain degré d'anorexie qui retentit sur la courbe pondérale ; celle-ci stagne ou amorce déjà une chute, faisant prédire ainsi presque à coup sûr, la gastro-entérite imminente. JEUNE *et* COLL ont remarqué ces mêmes prodrômes.

2) Période d'état.

Les symptomes très caractéristiques permettent de faire sur la seule clinique un diagnostic de quasi certitude.

a) LES VOMISSEMENTS :

inaugurent la scène clinique, mais ils peuvent manquer. Souvent incoercibles au début, empêchant toute alimentation, ils cessent rapidement et sont, le plus souvent, modérés.

b) LA DIARRHEE :

presque constante, d'importance variable (3 à 10 selles par 24 heures). Cette diarrhée, faite de selles muco-grumeleuses ou franchement liquides, parfois vertes, quelquefois sanguinolentes. Leur odeur, « spermatique » pour les auteurs anciens, peut être fétide.

Mais plus que l'odeur, l'aspect visqueux et lactescent des premières selles rend mieux compte de la comparaison.

Elle reste cependant toujours modérée lorsqu'un traitement diététique par les aliments pectiques est appliqué très tôt.

c) LA FIEVRE

n'est que contingente, toujours peu élevée, le plus souvent en rapport avec une déshydratation sévère plutôt que l'infection elle- même, et cessant avec la réhydratation.

L'hypothermie, au contraire, est le plus souvent retrouvée chez le prématuré.

d) LA CHUTE DE POIDS :

plus modérée chez le prématuré que chez le nourrisson. Le plus souvent, courbe de poids stationnaire.

Cette chute de poids est d'autant plus importante que l'enfant est plus gros. Elle est en rapport avec la déshydratation plus ou moins importante.

e) L'ASPECT DE L'ENFANT :

témoigne de l'atteinte générale de l'organisme, cela surtout chez le très jeune nourrisson ou le prématuré.

L'altération du faciès est en rapport avec la chute pondérale et les signes de déshydratation :

— signe du pli
— dépression de la fontanelle
— yeux cernés
— teint pâle ou cyanotique
— langue sèche.

f) L'ETAT GENERAL :

est plus ou moins touché selon les cas.

Les formes graves revêtent volontiers un aspect spécial, déjà remarqué par JEUNE, associant même en dehors de toute déshydratation :

— un teint uniformément gris avec cyanose diffuse ;
— une hypotonie musculaire importante avec abolition de la motricité spontanée ;

— une apathie profonde avec indifférence, refus de boire, cri faible, parfois même abolition du réflexe de succion nécessitant le gavage.

g) SIGNES ACCOMPAGNATEURS :

le plus souvent, le syndrôme digestif reste isolé.
Quelquefois s'associent :

— des signes O.R.L. : otites
rhinopharyngites
— des signes méningés
— des troubles respiratoires, circulatoires
— des hémorragies
— dans les formes graves (neurotoxicose), des signes de dérèglement diencéphalitiques, des signes neurologiques sous forme de syndrôme convulsif.

Jamais il ne fut noté d'ictère (ni même aucune aggravation de l'ictère physiologique du nouveau-né), ce qui peut surprendre, étant donné la facilité avec laquelle l'infection colibacillaire du nouveau-né est tenue responsable d'ictères souvent graves.

3) Evolution et pronostic.

L'intensité et l'évolution des gastro-entérites demeurent variables, en dehors d'un traitement spécifique actif. La scène clinique peut se borner à l'émission de selles grumeleuses accompagnées ou non de quelques vomissements : la guérison spontanée est habituelle dans ces cas bénins avec une thérapeutique simple.

La forme d'intensité moyenne impose une diète hydrique plus ou moins prolongée et un traitement antibiotique.

A l'extrême, dans les formes graves avec diarrhée profuse et vomissements incoercibles entraînant un état de déshydratation, une thérapeutique intense est nécessaire avec correction des troubles métaboliques par perfusion intraveineuse.

Dans ces deux dernières formes, l'évolution est plus ou moins longue selon l'efficacité du traitement et le pronostic est plus réservé.

Mais à l'heure actuelle, même chez les prématurés, grâce aux progrès bactériologiques dans le diagnostic précoce et aux progrès thérapeutiques par des antibiotiques nouveaux et actifs sur les Escherichia Coli spécifique tels que O 111 B 4 résistant aux antibiotiques usuels, le pronostic est beaucoup moins sévère et la mort ne survient que dans de rares cas.

III. - ETUDE BACTERIOLOGIOUE

Porte essentiellement sur l'isolement et l'identification du germe par la **Coproculture.**

Il y a une dizaine d'années, l'étiologie de la grande majorité des gastro-entérites primitives du nourrisson restait le plus souvent indéterminée. Seul, était parfaitement admis le rôle des **Shigella** et **Salmonella**, mais ces germes n'interviennent que dans un nombre infime de cas, en pathologie digestive du nourrisson du moins.

Quelques épidémies de diarrhée de crèche ont été rapportées au **Proteus**, en France et en d'autres pays : leur rôle pathogène n'est pas prouvé car il s'agit de germes normalement présents dans les selles et aucun d'entr'eux, sauf peut-être P. Morganii, n'a fait preuve d'un pouvoir pathogène évident.

Il en est de même pour les autres entérobactéries : Arizona, Bethesda, Ballerup et Providencia.

En ce qui concerne les Pyocyaniques (Pseudomonas aeruginosa), leur rôle pathogène dans le déterminisme d'une diarrhée est à présumer, lorsque parallèlement, le nourrisson est porteur de déterminations cutanées à type de lésions ecthymateuses volontiers térébrantes, ou auriculaires, alors recon-

nues par l'aspect bleu du pus. Quelques épidémies à pyocyaniques ont été ainsi rapportées, en particulier dans les crèches de prématurés (VERGER et COLLJ. Dans le déterminisme de ces accidents entrent certainement en jeu deux conditions particulières : le traitement antibiotique volontiers mis en œuvre et la haute humidification des incubateurs.

En ce qui concerne le Staphylocoque pathogène(sa découverte dans les selles n'a, en général, qu'une faible valeur, car il s'agit de germes que l'on peut parfaitement rencontrer dans les selles d'enfants normaux.

En fait d'infections staphylococciques gastro-intestinales, on connaît surtout les complications des traitements par les antibiotiques à large spectre, heureusement peu fréquentes.

Mais on assiste, ces dernières années, à une recrudescence dans la virulence de ce germe. Des cas de gastro-entérites graves chez le nourrisson et même chez le prématuré ont été rencontrés où seul le staphylocoque pathogène put être mis en cause dans les selles, cas très rebelles à la thérapeutique.

Enfin, la recherche d'une étiologie *virale* est restée longtemps infructueuse malgré la reproduction expérimentale de gastro-entérite par inhalation ou ingestion de filtrats de selles.

Certaines données récentes tendraient à accorder au virus une certaine place qui ne peut être encore précisée dans l'étiologie des gastro-entérites infantiles.

Au contraire, depuis qu'ADAM en 1923 avait noté la présence d'Escherichia Coli à grand pouvoir fermentaire dans l'intestin grêle de nourrissons morts d'entérite, les études consacrées à ces germes allèrent en se multipliant.

Cependant ce n'est qu'en 1945 que BRAY décrivit la première épidémie de gastro-entérite infantile où fut retrouvé un Eschérichia Coli de type sérologique particulier. Avec BEAVAN, ces deux auteurs mirent au point l'agglutination sur laine précédemment étudiée par GOLDSCHMIDT et isolèrent un Escherichia Coli spécifique, qu'ils appelèrent *Neapolitanum* dans 87,5 % des malades et chez 4 % des témoins eux-mêmes en contact avec les malades.

Peu après, GILES et SANGSTER avec SMITH étudièrent une autre épidémie de gastro-entérite infantile à Aberdeen (Angleterre) où, sur 159 cas, un Escherichia Coli analogue au Neapolitanum fut retrouvé quatre vingt douze fois avec une mortalité atteignant 56,50 %.

SMITH détermina les deux types sérologiques de cette épidémie a et b, le premier s'avérant identique à Escherichia Coli Néapolitanum.

Après les publications de BRAY et de GILES et SANGSTER, l'existence des gastro-entérites à Escherichia Coli spécifiques, fut signalée par maints auteurs européens et américains.

Entre-temps, la nécessité d'une classification était devenue nécessaire : ce fut l'œuvre de KAUFFMANN, en 1947, de Copenhague, qui l'établit sur la base de la constitution antigénique des Escherichia Coli.

Depuis, le rôle des Escherichia Coli spécifiques dans l'étiologie de nombre de gastro-entérites infantiles, est devenu indiscutable.

Les premiers cas français furent rapportés en 1951 par BUTTIAUX et depuis, cette étiologie fut reconnue pratiquement en toutes les régions de notre pays, donnant lieu à de très nombreuses études.

Actuellement, la pratique systématique des coprocultures chez tous les nourrissons suspects de gastro-entérites ou chez les nourrissons se trouvant au voisinage des petits malades, et grâce aux techniques bactériologiques modernes, le rôle pathogène de certaines souches d'Escherichia Coli s'est imposé.

Les propriétés biochimiques des Escherichia Coli spécifiques sont celles des Escherichia et en particulier, celle de fermenter le lactose et le glucose avec gaz.

Mais ces propriétés ont perdu de leur intérêt avec l'introduction de la classification antigénique. C'est à KAUFFMANN

et ses collaborateurs que l'on doit l'étude antigénique des Escherichia Coli dont la structure comporte la présence :

— d'un antigène somatique O, thermostable, de composition glucidique dont on connaît 137 variétés.

— d'un antigène capsulaire K comprenant trois groupes :
  — antigène L thermolabile, empêchant l'agglutination des Eschericia Coli vivants par un immum sérum O.
  — antigène A thermostable, seul antigène véritablement capsulaire car seule l'agglutination avec le sérum anti A produit un gonflement de la capsule.
  — antigène B thermolabile, empêchant également l'O-agglutination du germe.

Les Escherichia Coli spécifiques se singularisent par la présence d'un antigène somatique O et capsulaire B.

Les deux types les plus anciennement reconnus sont les Escherichia Coli spécifiques O 111 B 4 et 0 55 B 5, respectivement dénommés « Dyspepsiecoli I et IV par ADAM et A et B par SMITH.

L'Escherichia Coli spécifique O 111 B 4 correspond en outre à l'Escherichia Coli Neapolitanum de BRAY et au B. Coli D 433 de TAYLOR.

De nombreux auteurs ne tardèrent pas à isoler de nouvelles souches lors des épidémies de gastro-entérites infantiles dont ils firent l'étude bactériologique. Il est certain que la liste n'est pas close :

0 26 B 6, 0 127 B 8, 0 119 B 14, 0 86 B 7, 0 125 B 15, 0 126 B 16, 0 128 B 12.

Les souches O 55 B 5 et O 26 B 6 ont été rencontrées dans les formes bénignes, primitives et peu contagieuses. Par contre, il convient de souligner que le sérotype O 111 B 4 possède en France le pouvoir pathogène le plus accusé et demeure le plus fréquent, le plus contagieux et le plus dangereux puisque tous les cas mortels lui sont imputables.

La sensibilité aux antibiotiques de ces Escherichia Coli spécifiques est très variable. La résistance rencontrée vis-à-vis de certains antibiotiques peut être primitive (vis-à-vis de la Pénicilline par exemple) ou secondaire par apparition de mutants résistants vis-à-vis de substances actives à l'origine (c'est le cas pour beaucoup d'antibiotiques usuels).

TECHNIQUE D'ISOLEMENT.

Nous parlerons ici de la technique utilisée au laboratoire du Centre Hospitalier d'Albi par son Chef, le Docteur BONHOMME.

La technique est classique : les selles fraîches sont ensemencées sur milieu non inhibiteur pour les Escherichia Coli ; gélose lactosée (ici milieu de DRIGALSKI).

En phase aiguë de la maladie, les Escherichia Coli de gastro-entérite infantile sont en culture presque pure et leurs colonies sont facilement identifiables par leur aspect et leur couleur jaunâtre.

Puis, par essai sur lames, des différents sérums spécifiques (sérums agglutiants de l'Institut Pasteur), il est facile d'identifier le type auquel appartiennent les colonies.

Tout Escherichia Coli appartenant à l'un des types est agglutiné immédiatement au moment de la mise en suspension dans le sérum spécifique correspondant à son type antigénique. Une agglutination tardive (apparaissant plus d'une minute après la mise en suspension), en général fine, n'a aucune valeur diagnostique.

Ajoutons que parallèlement et systématiquement, est effectué une recherche de Salmonella et Shigella sur milieu S S agar et désoxycholate, de staphylocoques sur milieu de CHAPMAN, et de Candida albicans.

Pas de longue attente : les résultats nous parviennent vingt-quatre heures après le prélèvement.

CHAPITRE IV

LE TRAITEMENT

« L'expérience nous a permis d'avancer qu'en milieu hospitalier, la très grande majorité des diarrhées des nourrissons, qu'elles soient antérieures à l'admission ou qu'elles apparaissent en cours d'hospitalisation, sont déterminées par une infection entérale. »

Professeur Julien MARIE-PARIS
(*La Semaine des Hôpitaux* 1956 - 32, 3580)

Les particularités et la fréquence de ces infections, notamment de celles qui ont à leur origine des Escherichia Coli spécifiques, démontrent l'importance énorme de la contagion.

Or, en présence de cette grave menace, nous devons envisager, en plus du traitement curatif, un traitement prophylactique le plus efficace possible.

I. - PROPHYLAXIE

Quelles sont les mesures prophylactiques dont nous disposons ?

a) **L'aseptie.**

Bien qu'indispensable comme première mesure, elle se révèle toujours insuffisante.

En ce qui concerne le prématuré, *l'admission* doit être aussi précoce que possible au sortir de la Maternité ou de la clinique, les risques d'infection augmentent d'heure en heure en même temps que les risques de contagion. L'isolement est essentiel.

Chaque prématuré est mis en isolette ou en couveuse ou en boxe, selon le poids. Isolement total de chaque unité jusqu'au résultat de la première coproculture.

Asepsie manuelle du personnel soignant : lavage des mains soigneux, systématique et fréquent. Nettoyage journalier des objets personnels de chaque malade.

Précaution à prendre pour ne pas toucher le linge souillé ; soins minutieux pour la préparation des biberons, des tétines, des gaveuses.

Prophylaxie aérienne par la filtration de l'air, la climatisation des locaux. La désinfection de l'air, la lutte contre les mouches.

L'élimination de toute personne atteinte d'affection rhino-pharyngée, le port soigneux de masques, bien mis et changés toutes les quatre heures.

b) **Les antibiotiques.**

Cette méthode a été largement utilisée et l'on a fait appel à toute la gamme des antibiotiques. Certains d'entr'eux ont donné quelque espoir, mais on a observé cliniquement que les souches d'Escherichia Coli, surtout le type 111 B 4, acquéraient une résistance progressive aux sulfamides et aux antibiotiques usuels à large spectre.

De plus, ces antibiotiques exerçaient dans l'intestin une une action de stérilisation partielle en détruisant la flore bactérienne normale, laissant ainsi le champ libre à des souches résistantes, telles que les Monilia et le Staphylocoque doré.

Ce dernier, notamment, produit des toxines qui peuvent, à leur tour, provoquer une diarrhée sévère, cholériforme, ainsi que l'ont signalé plusieurs auteurs. Donc, l'usage systématique des antibiotiques à titre prophylactique n'est réservé qu'aux prématurés infectés ou admis après la quarante-huitième heure.

La Polymyxine à titre préventif fut employée par certains auteurs normands, R. Evreux et J. Fleury avec succès.

Ces auteurs pensent qu'il n'est pas imprudent de recourir à cet emploi préventif sans pour cela négliger son application thérapeutique curative mais précoce dans les cas d'épidémies de gastro-entérites à Escherichia Coli 111 B 4 résistants aux antibiotiques usuels.

Pour eux, les résistances à un antibiotique n'ont-elles pas plus de chances d'être suscitées par l'emploi de doses faibles, ou par la multiplication des rencontres du germe et de l'antibiotique ?

L'utilisation de doses préventives égales aux doses curatives pallierait ces inconvénients. On peut aussi penser que, par ses propriétés bactériolytiques, la Polymyxine est moins sujette que d'autres antibiotiques à susciter les résistances des germes.

La Colimycine, par sa parenté chimique et d'action, peut être utilisée au même titre que la Polymyxine, sans pour cela créer de résistance à cet antibiotique.

Dans tous les cas où la Polymyxine et la Colimyxine ont été utilisées à titre prophylactique au cours d'épidémies de gastro-entérites à Escherichia Coli chez des prématurés non encore atteints par la gastro-entérite, non seulement ces prématurés n'ont pas présenté de troubles digestifs et leur coproculture ne s'est jamais positivée, mais on a pu constater une augmentation considérable de leur courbe pondérale à partir

du début de l'administration de ces antibiotiqces et cela de façon durable.

La prophylaxie aseptique et antibiotique se révélant assez décevante, que reste-t-il comme arme pour parer à un tel danger ?

c) **Prophylaxie diététique.**

Plusieurs pédiatres éminents ont expérimenté la farine de Caroube ou Arobon (Nestlé) comme préventif des épidémies de gastro-entérites infantiles et en ont obtenu des résultats particulièrement satisfaisants.

L'efficacité de l'Arobon sur la flore intestinale, due à son action adsorbante vis-à-vis des bactéries et des toxines, a été prouvée maintes fois par de nombreux travaux cliniques.

Grâce à ces propriétés exceptionnelles, l'Arobon permet une prophylaxie sûre qui offre une grande simplicité d'application et qui a l'avantage de n'entraîner aucune action secondaire.

Les phénomènes d'accoutumance et de résistance ne sauraient jouer.

Chez le prématuré où le danger infectieux est beaucoup plus grave et plus difficile à conjurer, la prophylaxie doit être rigoureuse et l'Arobon se montre un précieux médicament dans la prévention des troubles intestinaux.

A titre prophylactique, il suffit d'ajouter systématiquement aux aliments lactés du régime, biberons et bouillies, l'Arobon à la concentration de 2 % (1 % pour les prématurés) à tous les nourrissons ne présentant pas de troubles digestifs.

II. - LE TRAITEMENT PROPREMENT DIT

Les antibiotiques ont sans conteste considérablement modifié le traitement des diarrhées, aussi bien chez le nourrisson que chez l'enfant ou chez l'adulte.

Mais en dépit de cette évolution médicale, *la diététique* reste la base sûre d'une thérapeutique bien comprise et efficace.

Nous envisagerons également la lutte contre les pertes hydro-métaboliques par les perfusions ou transfusions sanguines, puis le traitement proprement dit et nous conclurons sur les résultats de ce traitement.

a) **La diététique :**

Dès l'apparition de selles diarrhéiques, le lait est supprimé de l'alimentation et remplacé par des biberons de farine de Caroube, plus eau d'Evian (à condition que les vomissements ne soient pas trop importants).

L'Arobon, ici, est employé à une concentration plus importante que dans la prophylaxie : 5 %. L'Arobon est donné en solution pure comme seul aliment pendant deux à quatre jours, jusqu'à l'apparition de selles bien moulées ; puis en quantité décroissante au fur et à mesure de la réintroduction lactée dans le régime (par l'Elédon ou Babeurre en poudre Nestlé).

Ce traitement par les adsorbants végétaux tels que la Caroube est un traitement *symptomatique* que l'on peut commencer sans retard alors que l'étiologie même de la diarrhée n'est pas encore déterminée.

Quelles sont les propriétés essentielles de l'Arobon qui en font un antidiarrhéique sûr et efficace ?

— pouvoir de réhydratation,
— apport en sels minéraux,
— action rapide.

L'Arobon agit contre la déshydratation en diminuant les pertes hydriques par les selles, en stoppant la diarrhée, mais cette rétention hydrique s'effectue sans œdème. Et ceci grâce à la présence de *lignine* qui est un constituant naturel de la Caroube.

Dans l'Arobon, la lignine se trouve sous forme de particules très divisées ce qui, d'une part, augmente son action de surface et lui confère un pouvoir adsorbant beaucoup plus marqué que celui de la Caroube brute, et d'autre part, permet d'éviter toute irritation de la muqueuse intestinale.

La lignine a aussi une forte action antitoxique et antibactérienne.

D'autre part, l'Arobon apporte des quantités importantes d'électrolytes : K — Na.

L'ion K est le principal électrolyte des liquides cellulaires qui, à la différence du Na qui prédomine dans les liquides extracellulaires, est d'une réintégration lente et difficile. Il est connu que sa dispersion dans les diarrhées profuses s'effectue avec une grande rapidité, entraînant de graves désordres pour l'organisme.

Grâce à son pouvoir tamponné élevé, l'Arobon est un élément important contre l'acidose.

Dans le cas de diarrhée bénigne, l'Arobon peut, à lui seul, constituer le seul traitement, mais lorsqu'on se trouve en présence d'une diarrhée d'origine infectieuse, le traitement diététique sera combiné à la lutte spécifique contre le foyer infectieux par la chimiothérapie.

L'Arobon s'associe très bien aux antibiotiques et n'interfère en aucune façon dans leur mode d'action. Il n'y a pas d'antagonisme.

b) **La réhydratation et lutte contre le shock :**

Plus ou moins importante selon l'intensité du tableau clinique :

— *Perfusions sous-cutanées* dans les cas bénins, sans signes nets de déshydratation : 125 à 500 cc de sérum physiologique ou glucosé isotonique plus hyaluronidase, par jour, en plusieurs fois.

— *Perfusions intraveineuse* dans les cas plus graves : état prétoxique, toxicose et neurotoxicose.

Aux troubles dus à la déshydratation (hyperthermie — chute de poids — altération de l'état général, etc...) s'ajoutent des troubles nerveux ; phénomènes convulsifs et dérèglement diencéphalitique, contre lesquels une thérapeutique massive sera employée.

Sérum glucosé isotonique et sérum physiologique à parties égales, en quantité égale aux pertes liquidiennes par les vomissements et la diarrhée, et fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

En moyenne : 250 à 500 cc le premier jour chez le prématuré, jusqu'à 1.000 cc chez le nourrisson. Ces doses massives le premier jour sont rapidement diminuées les deuxième et jours suivants jusqu'à la cessation complète, à mesure que l'amélioration des troubles digestifs permet la réalimentation.

— Contre les troubles métaboliques : Potassium.

— Contre les troubles nerveux : Gardénal IM.
Phénergan plus Largactil I M.

— Contre l'état de Shock :

— Hemissuccinate d'Hydrocortisone par voie veineuse dans le liquide de perfusion (sérum glucosé strictement).

— Tonicardiaques et analeptiques cardio-vasculaires :

Heptamyl
Syncortyl « 5 »...

— Dans les cas extrêmes de neurotoxicose on a recours alors à l'hibernation selon la technique utilisée par M. le Professeur SOREL dans son service de Pédiatrie à Purpan (Phénergan + Largactil + Dolosal en perfusion intraveineuse).

— Contre les manifestations hémorragiques :

— petites transfusions isogroupes : 40 cc/j.

— Hypodermoclyses isogroupes : 20 cc/j, répétées à la demande.

c) **Traitement anti-infectieux :**

Par les *antibiotiques* principalement. La voie orale sera la seule utilisée dans les gastro-entérites infantiles, car la seule efficace dans les infections intestinales :

1°) Les premiers médicaments employés furent les *Sulfamides* seuls ou associés :

— Le Tétrasulfamide, le Sulfathiazol, les Sulfaguanidines (Talidine et Ganidan) la Furadoïne, etc... furent employés successivement avec succès au début, mais rapidement des résistances se créèrent. Quelques accidents secondaires furent rencontrés pour certains d'entr'eux, ce qui les firent abandonner.

Associés aux antibiotiques, ils sont encore employés avec succès : Polymyxine et Furadoïne surtout.

2°) Dans les gastro-entérites infantiles où l'Escherichia Coli 0 111 B 4 est le plus fréquemment rencontré, les *antibiotiques* restent le traitement de choix.

Mais quels antibiotiques ?

Nous ne reviendrons pas sur les résistances des Escherichia Coli spécifiques vis-à-vis des antibiotiques à large spectre tels que Streptomycine, Auréomycine, Tifomycine et Terramycine.

En 1956, R. Buttiaux et Coli signalèrent que dans la région lilloise, 70 % des souches 0 111 B 4 étaient résistantes à la Néomycine. La même année et dans la même région A. Breton et Coll indiquaient que 80 % des Escherichia Coli 0 111 B 4 rencontrés, résistaient in vitro à tous les antibiotiques jusqu'alors préconisés, y compris la Néomycine et la Soframycine.

A Strasbourg, R. Sacrez et Coll constatent, en 1957, la résistance totale à la Néomycine et à la Soframycine in vivo comme in vitro.

La Polymyxine reste encore active et on n'a pas isolé de souches d'Escherichia Coli résistantes à la Colimycine.

La Kamycine serait également active.

La Colimycine

Activité antibiotique importante vis-à-vis des germes gram négatifs, absorption faible permettant une concentration intestinale élevée et longtemps maintenue, toxicité nulle : la Colimycine semble être un antibiotique de choix dans le traitement des gastro-entérites à Escherichia Coli spécifiques, particulièrement du type 111 B 4, dont on sait la singulière gravité des épidémies en milieu hospitalier ou dans les crèches.

La voie intramusculaire n'est guère utilisée en pathologie digestive et nous lui préférons la voie orale, même dans les cas s'accompagnant de vomissements.

Dans les cas de diarrhée sévère, elle est administrée sans attendre le résultat de la coproculture. Mais on peut voir des infections à Escherichia Coli pathogènes sans diarrhée, où seul le résultat positif de la coproculture faite systématiquement, fait porter le diagnostic.

Dans tous les cas, le traitement est le même :

— 100.000 à 150.000 Unités/kg/j, soit en moyenne chez le nourrisson et le prématuré, 500.000 Unités réparties en quatre prises dans la journée.

La Polymyxine

Proche parente de la Colimycine, elle semble agir à doses moindres.

La voie intramusculaire ne fut guère utilisée qu'à ses débuts, mais rapidement abandonnée à cause de son inefficacité et de son pouvoir toxique vis-à-vis des tubuli rénaux et parfois des cellules nerveuses.

La voie oralle est la plus commune en raison de son absence de toxicité et de sa tolérance parfaite.

Les doses employées sont relativement faibles :

— 4 à 5 milligrammes/kg/jour, en moyenne 12,5 à 25 milligrammes chez le nourrisson et le prématuré, en deux prises journalières.

La Kamycine

Seule ou associée à la Colimycine, nous a donné de très bons résultats dans les gastro-entérites infantiles résistant à certains antibiotiques tels que la Polymyxine.

Sous forme de sirop à la dose d'une mesure, deux fois par jour.

Association d'antibiotiques.

Nous avons déjà vu l'association sulfamides plus antibiotiques.

L'association d'antibiotiques permet de venir à bout de germes résistants d'emblée à un antibiotique utilisé isolément. Elle évite aussi la création de mutations ou la sélection de germes.

Cette association n'est pas seulement additive, mais aussi potentialisatrice.

Exemples :

Polymyxine + Tifomycine.
Polymyxine + Colimycine.
Colimycine + Kamycine, etc...

Durée du traitement.

Variable suivant les résultats obtenus sur le plan bactériologique comme sur le plan clinique.

En général, quatre à huit jours suffisent pour amener la disparition des troubles digestifs.

La négativation des selles est souvent plus longue à obtenir, ce qui amène à prolonger le traitement au delà d'une semaine sans aucun risque pour l'enfant.

Le traitement antibiotique est administré jusqu'à la stérilisation complète des selles : deux coprocultures successives négatives à raison d'une ou deux par semaine.

Résultats du traitement.

Toujours satisfaisants, autant cliniques que bactériologiques.

I. - Résultats cliniques

a) *Les vomissements* cessent rapidement, en général après un à deux jours de traitement ;

b) *Les selles* reprennent une consistance et une odeur normales après deux ou trois jours de traitement dans 70 % des cas.
Leur nombre diminue et elles se régularisent rapidement.

c) *L'appétit* quoique difficile à apprécier, revient à la normale en deux à cinq jours.

d) *La fièvre* disparaît avec la réhydratation.
Dans le cas d'hypothermie fréquente chez le prématuré, la thérapeutique massive employée, ramène rapidement une température normale.

e) *L'état général* s'améliore parallèlement avec l'état de déshydratation : le faciès si tragique au début, change d'heure en heure sous l'effet de la thérapeutique. L'atonie disparaît. Les réflexes redeviennent normaux. L'enfant peut s'alimenter seul.

f) *Les troubles nerveux* cessent rapidement.

g) Mais le résultat clinique le plus spectaculaire est celui portant sur la *courbe pondérale.*

Dès l'institution du traitement, la chute de poids, considérable dans certains cas (d'autant plus grave que le poids de l'enfant est déjà peu élevé, inférieur à 2 kg 500 chez le prématuré) est stoppée et la courbe stationnaire quelques jours, prend, dans 90 % des cas, une allure nettement ascendante après trois à cinq jours de traitement. Celui-ci est prolongé jusqu'à ce que le poids ait atteint un chiffre satisfaisant.

II. - Les effets bactériologiques

Ils ne sont pas toujours parallèles aux effets cliniques.

La durée de négativation des coprocultures varie de cinq à sept jours dans certains cas, au delà de dix jours dans d'autres.

Dans les gastro-entérites à Escherichia Coli pathogènes 111 B 4 que nous avons traités par la Colimycine et la Polymyxine, nous avons toujours obtenu la stérilisation des selles dans un délai n'excédant pas dix jours. Mais, si au-delà de quinze jours de traitement, le résultat n'est pas obtenu c'est que le germe est devenu résistant aux antibiotiques utilisés et il est préférable d'envisager une autre thérapeutique.

Au cours de l'épidémie de gastro-entérites infantiles à Escherichia Coli pathogènes, nous avons rencontré un cas de résistance du germe vis-à-vis de la Colimycine plus Polymyxine. Il s'agissait d'un nourrisson porteur de malformation buccale importante (bec de lièvre complet), hospitalisé le jour même de sa naissance à cause de la difficulté qu'il présentait à s'alimenter.

La coproculture faite le lendemain de son hospitalisation montrait la présence de colibacille pathogène type 111 B 4. il s'agissait là d'une contamination par la mère à la naissance.

Soumis immédiatement au traitement par :

— Colimycine : 1/2 comprimé quatre fois par jour.

— Polymyxine : 1/2 comprimé deux fois par jour.

La coproculture restait encore positive quinze jours après.

Le traitement fut alors modifié : le sirop de Kamycine fut administré à la dose d'une mesure, deux fois par jour, asso-

ciée à la Colimycine. La Polymyxine supprimée. Cinq jours après, la stérilisation des selles était obtenue, confirmée par une nouvelle coproculture huit jours après.

C'est notre seul échec à l'association Polymyxine plus Colimycine à cette époque-là, échec qui n'est pas encore explicable par l'acquisition d'une résistance ; soit il s'agit d'une contamination initiale massive, soit une fausse rechute par un stérotype identique provenant d'un malade voisin, soit un terrain défavorable.

Mais l'avenir doit quand même être réservé, car il est à prévoir que les germes deviendront résistants à échéance variable, mais sans doute aussi inéluctable que pour les antibiotiques usuels.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous allons étudier maintenant quelques observations cliniques recueillies dans le service des Prématurés du Docteur FLOUTARD, au Centre Hospitalier d'Albi, durant l'hiver 1960-1961.

Il s'agit d'une petite épidémie intrahospitalière de gastro-entérites infantiles à Eschericia Coli spécifique type 111 B 4, portant sur six prématurés dont 1 toxicose.

Nous y joindrons trois autres observations de prématurés, non atteints de gastro-entérite, mais soumis au même traitement à cause de leur voisinage étroit avec les petits malades.

Tous ces prématurés ont été hospitalisés le jour même de leur naissance à cause de leur débilité. Poids toujours égal ou inférieur à 2 kg.

Un a même présenté des troubles graves à sa naissance : état de mort apparente ayant nécessité une réanimation importante.

L'avenir de ces prématurés risque d'être gravement compromis par tous les dangers qui les menacent durant les premières heures et les premiers jours mêmes de leur naissance :

— hémorragie cérébro-méningée, broncho-pneumonie, etc...

— Aussi dès leur admission dans le service :

  — isolement dans isolette, couveuse ou boxe, selon le poids.

  — traitement approprié :

    — Oxygène

    — Vitamine K 1

  — Heptamyl à la demande

  — Gardénal si nécessaire.

Les jours suivants :

— diététique spéciale : lait maternel le plus souvent.
— Médication eutrophique et anti-infectieuse sous forme de Pénicilline - vitamine B 12 - etc...

Au cours de cette petite épidémie, une enquête épidémiologique fut faite auprès de tout le personnel du service : personnel soignant et autre. Certains prématurés étant nés à la Maternité du Centre Hospitalier, l'enquête fut également faite dans ce service auprès du personnel et des mères des prématurés. Toutes les coprocultures effectuées restèrent *négatives* pour l'Escherichia Coli 111 B 4.

Mais certains enfants venaient de l'extérieur, ce qui ne nous permit pas de compléter l'enquête.

Sans aucun doute, la contamination intra-hospitalière doit être incriminée malgré toutes les précautions prises.

Infection extra-hospitalière ? Peut-être.

Le contaminateur fut le premier prématuré atteint : Jean-Louis C. . ., qui présenta dès sa naissance dès troubles digestifs qui allèrent s'aggravant jusqu'au syndrôme toxique une semaine après.

La coproculture pratiquée alors se montra positive pour l'Escherichia Coli 111 B 4.

Une semaine après, un autre prématuré seulement présentait une coproculture positive. Et ce n'est que douze jours après la première positivation que quatre coprocultures nous revenaient positives du Laboratoire, alors que certains enfants n'avaient encore présenté aucun signe clinique anormal.

La durée d'incubation fut donc de douze jours environ.

Grâce à une prophylaxie rigoureuse, aseptique et diététique d'une part, médicamenteuse d'autre part, cette petite épidémie fut rapidement stoppée.

Une désinfection des locaux au formol après l'épidémie s'est montrée très efficace.

PREMIERE OBSERVATION :

Jean-Louis C... (toxicose).

Né le 11 janvier 1961, hospitalisé le même jour.

Prématuration : un mois dix jours.

Accouchement normal.

Poids naissance : 2 kg 100.

— Apparition rapide de troubles dyspeptiques malgré une alimentation au lait maternel :
vomissements bilieux,
diarrhée profuse,
ictère.

— Chute de poids physiologique au dessous de 2 kilogs.
La reprise de poids s'effectue mal et l'enfant est nourri par gavage.

— On suspecte une anomalie digestive probablement en rapport avec la prématuration.

— Dès l'entrée :
couveuse,
oxygène,
vitamine K 1,
Heptamyl.

— Un hémogramme et un groupage sont faits :
hémogramme sensiblement normal
groupe 0 Rhésus positif.

— Le 20 janvier 1961, l'état de Jean-Louis s'aggrave :
chute de poids considérable : 2 kg 100 contre 2 kg 250 le 18 janvier 1961.
signes de déshydratation
vomissements importants
diarrhée profuse.

— Une coproculture est alors pratiquée le 20 janvier 1961.

— Devant le faciès toxique, sans attendre le résultat de la coproculture, un traitement contre la déshydratation est entrepris aussitôt :

— Deux hypodermoclyses de sang isogroupe O + de 20 cc chacune,
le 20 et le 21 janvier 1961.

— Mais surtout perfusion intraveineuse :
Le premier jour :

— 375 cc de sérum glucosé isotonique
+ hemissuccinate d'hydrocortisone : 1/3 d'ampoule toutes les douze heures.
+ Pénicilline G sodique : 500.000 Unités toutes les douze heures.

— Oxygénothérapie.

— Heptamyl — Syncortyl « 5 ».

— Diète complète.

Le deuxième jour :

Résultat de la coproculture : *Présence de Colibacille pathogène type* 111 B 4.

Les perfusions intraveineuses sont continuées, mais diminuées :

— Sérum glucose isotonique ..... 125 cc

— Sérum physiologique ..... 125 cc

L'enfant vomissant moins, on commence à le réalimenter par sonde nasale :

— D'abord décoction Nestargel-Arobon avec eau d'Evian.

— Puis décoction Nestargel-Arobon avec Elédon jaune (une mesure le premier jour, puis deux mesures, etc...) plus Edulcor.

— Le traitement par voie orale est commencé :
Colimycine : 1/2 comprimé quatre fois par jour.
Polymyxine : 1/2 comprimé deux fois par jour.
Tétralactyl : Une ampoule par jour.

— Le 28 janvier 1961 :

Le poids est de nouveau descendu à 2 kg 050 (le 21 janvier 1961 : 2 kg 220).
La température est inférieure à 36°.
Coproculture : Positive.

— Le 29 janvier 1961 : 2 kg 180.

— Le 30 janvier 1961 : 2 kg 220. La courbe ascendante commence à s'amorcer.

— Le 3 février 1961 : 2 kg 370.

— Le 5 février 1961 : 2 kg 415.

— Le 8 février 1961 : 2 kg 565.

— Le 18 février 1961 : 2 kg 800.

— Nouvelles coprocultures :

Le 2 février 1961 : Coproculture négative.

Le 14 février 1961 : Coproculture négative.

Le traitement est alors diminué :

Colimycine : 1/2 comprimé deux fois par jour
+ Tétralactyl : une ampoule par jour.

— Le 22 février 1961 : le poids est : 2 kg 880.

— Le 1er mars 1961 : le poids est de : 3 kg 100.

Les troubles digestifs ont disparu. Jean-Louis est alimenté par biberon.

L'état général est satisfaisant et l'enfant sort du service le 3 mars 1961. Il pèse 3 kg 200.

La prise de poids a donc coïncidé avec l'administration de la Colimycine et de la Polymyxine, très bien supportées par le petit malade.

Succès complet de ces deux antibiotiques.

DEUXIEME OBSERVATION :

Agnès R... (dyspepsie simple, plus croissance ralentie).

Née le 17 janvier 1961, hospitalisée le même jour.

Césarienne. — Placenta praevia. — Pas d'accident à la naissance.

Poids naissance : 2 kg 280.

— Dès l'entrée :
Couveuse.
Oxygène.
Heptamyl.
Vitamine K 1.
Complexe vitaminé.
Alimentation par gavage au lait maternel.

— Chute de poids physiologique à 2 kg 050, puis reprise du poids de naissance le 23 janvier 1961.

— Le 24 janvier 1961 :
Chute brusque à 2 kg. 160 et tendance à l'étalement.
Coproculture alors *négative.*

— Le 27 janvier 1961 :
Coproculture : *présence de colibacilles pathogènes type* 111 B 4.

Quelques troubles dyspeptiques :

— anorexie

— selles molles, triées, plus nombreuses

— pas de vomissement.

Traitement aussitôt entrepris :

— Colimycine : 1/2 comprimé 4 fois par jour

— Polymyxine : 1/2 comprimé 2 fois par jour

— Tétralactyl : 1 ampoule par jour.

Alimentation mixte : Lait maternel
Lait Materna pour nouveau-né
+ Arobon

Evolution très satisfaisante.

— Le 27 janver 1961 : 2 kg 110.

— Le 28 janvier 1961 : 2 kg 260

— Le 30 janvier 1961 : 2 kg 320

— Le 1er février 1961 : 2 kg 410

Nouvelle coproculture.

— Le 2 février 1961 : légères agglutinations vis-à-vis des souches pathogènes 111 B 4.

— Le 9 février 1961 : Coproculture négative.

— Le 13 février 1961 : Coproculture négative.

Par ailleurs :

Le 5 février 1961 : 2 kg 500

Le 9 février 1961 : 2 kg 800

Le 17 février 1961 : 3 kg

Le 25 février 1961 : 3 kg 200

L'état de l'enfant ayant été jugé très satisfaisant, Agnès sort du service.

Nous nous sommes trouvés ici en présence d'une dyspepsie simple, sans troubles digestifs graves. Pas de déshydratation nécessitant de perfusion intraveineuse.

Le fait le plus marquant fut l'état de croissance ralentie associé à une positivation des selles.

Grâce à la Colimycine et à la Polymyxine, la stérilisation des selles et la prise de poids furent rapidement obtenues.

TROISIEME OBSERVATION :

Pascale L... (dyspepsie simple, plus croissance ralentie).

Née le 2 janvier 1961, hospitalisée le même jour.

Poids naissance : 2 kg 050

Prématuration : un mois et demi.

Quelques troubles cyanotiques à la naissance.

Dès l'entrée : Couveuse avec oxygène

Vitamine K 1
Heptamyl
Gardénal à la demande
et complexe vitaminé.
Plasma de Quinton. — Neurotrophène.

— Alimentation au biberon par Materna pour nouveau-né + Arobon (1 %)
— Hémogramme subnormal.
— Groupe B Rhésus positif.

Après la chute de poids physiologique à 1 kg 800, le poids remonte à 2 kg 100 le 10 janvier 1961.
Tendance à l'étalement d'où :

— 2 hypodermoclyses de sang isogroupe B positif 20 cc chacune le 11 et le 13 janvier 1961.

Le 17 janvier 1961 : 2 kg 350
Le 21 janvier 1961 : 2 kg 540

Pas de trouble digestif. Etat général satisfaisant.

Le 30 janvier 1961 : Coproculture systématique : négative.
Poids : 2 kg 880.
Le 2 février 1961 : *Présence de colibacilles pathogènes* 111 B 4.

Aucun trouble digestif.
Seulement un ralentissement dans la prise de poids.

— Traitement :

Colimycine : 1/2 comprimé 4 fois par jour
Polymyxine : 1/2 comprimé 2 fois par jour
Tétralactyl : 1 ampoule par jour.

La reprise de poids s'amorce aussitôt :

Le 6 février 1961 : 3 kg 200
Le 9 février 1961 : 3 kg 255
Le 11 février 1961 : 3 kg 420

Entre-temps :

Le 8 février 1961 : Coproculture négative
Le 11 février 1961 : Coproculture négative

Le poids est toujours satisfaisant. Aucun incident thérapeutique :

Le 13 février 1961 : 3 kg 450
Le 16 février 1961 : 3 kg 500

Pascale sort du service complètement rétablie et avec un poids très satisfaisant.

Dans cette observation, la coproculture systématique seule nous a montré la présence de germes, seul signe de la gastro-entérite à colibacille pathogène.

Il s'agissait d'un *porteur de germes sain.*

QUATRIEME OBSERVATION :

Evelyne P... (dyspepsie simple).

Née le 5 janvier 1961, hospitalisée le même jour.

Prématuration : 1 mois.

Poids naissance : 2 kg 540.

Accouchement normal, mais antécédents familiaux pathologiques.

Dès l'entrée : le même traitement que pour tous les prématurés.

Alimentation au Bifilac (8 fois).

Le poids descend à 2 kg 300. Reprise du poids de naissance le 12 janvier 1961.

A partir de cette date, la courbe descend, s'étale et ne remonte que très lentement ; quelques vomissements. Des selles plus molles et plus nombreuses.

2 hypodermoclyses isogroupes :
20 cc de sang — A positif le 18 et le 20 janvier 1961.

Le 17 janvier 1961 : 2 kg 400

Le 20 janvier 1961 : 2 kg 500

Le 30 janvier 1961 : Coproculture négative
poids : 3 kg.

Le 2 février 1961 : *Présence de colibacille pathogène type* 111 B 4.

Le poids est le même que le 30 janvier 1961.

A l'infection correspond un ralentissement dans la prise de poids.

— Traitement :
Colimycine : 1/2 comprimé 4 fois par jour
Polymyxine : 1/2 comprimé 2 fois par jour
Tétralactyl : 1 ampoule par jour.

Le 7 février 1961 : seulement, Evelyne reprend du poids : 3 kg 250 et ainsi s'amorce de nouveau une ascension.

Le 8 et le 11 février 1961 : Coprocultures négatives.
Le 9 février 1961 : 3 kg 350
Le 12 février 1961 : 3 kg 500
Le 18 février 1961 : 3 kg 750
Le 25 février 1961 : 3 kg 900
Le 2 mars 1961 : 4 kg.

Ascension rapide, spectaculaire sous l'effet du traitement.

Une autre coproculture à ce moment là est négative.

L'enfant est alors transférée dans une pouponnière des environs, tout danger de contagion étant écarté.

CINQUIEME OBSERVATION :

Dorothée B... (dyspepsie simple, croissance ralentie).
Née le 13 janvier 1961.
Prématuration : Deux mois.
Poids naissance : 2 kg 100.

A la prématuration, s'ajoutait ici une incompatibilité rhésus :

— Mère Rhésus négatif mais

— Enfant *Rhésus négatif,* donc aucun trouble ne nécessitant une exsanguino-transfusion à la naissance.

Antécédents obstétricaux de la mère :

— Une fausse-couche.

— Une grossesse extra-utérine.

— Deux grossesses normales à terme d'enfants en bonne santé.

Dès l'entrée :

Traitement classique chez les prématurés.
Alimentation au biberon au lait maternel (8 fois).

— Le 21 janvier 1961 : Le poids est égal à celui de la naissance.

— Le 24 janvier 1961 : Chute brutale de poids : 2 kgs.
Quelques troubles digestifs.
Coproculture négative.

— Le 27 janvier 1961 : Nouvelle coproculture devant la persistance des troubles digestifs et de la chute de poids : 2 kg 100.
Coproculture négative.

— Le 30 janvier 1961 : Coproculture négative.
Poids : 2 kg 200.

— Le 2 février 1961 : *Légères agglutinations vis-à-vis des souches pathogènes* 111 B 4.
Poids : 2 kg 300.

— Traitement :

Colimycine : 1/2 comprimé 4 fois par jour
Polymyxine : 1/2 comprimé 2 fois par jour
Tétralactyl : 1 ampoule par jour.

— Le 27 janvier 1961 : Coproculture négative.
Poids : **2 kgs.**

— Le 4 février 1961 : Les troubles digestifs disparaissent.
Poids 2 kg 400.

— Le 8 février 1961 : 2 kg 600.

— Le 11 février 1961 : 2 kg 700.

— Le 14 février 1961 : 2 kg 850.

— Le 17 février 1961 : 2 kg 950.

— Le 19 février 1961 : 3 kg 100.

— Le 22 février 1961 : 3 kg 290.

— Le 25 février 1961 : 3 kg 350. L'enfant sort du service.

Aucun incident thérapeutique, stérilisation rapide des selles.

— Les 6, 8 et 11 février 1961 : Coprocultures négatives.

— Arrêt du traitement le 20 février 1961.

Nouveau succès de la Colimycine et de la Polymyxine contre l'infection colibacillaire et dans la prise de poids.

SIXIEME OBSERVATION :

Guy V... (dyspepsie simple).

Né le 20 janvier 1961. Hospitalisé le même jour (date de la première positivation des coprocultures pour Jean-Louis C...).

Prématuration : un mois et demi.

Poids naissance : 2 kgs.

— Même traitement à l'entrée que pour tous les prématurés, plus une prophylaxie très rigoureuse :
  — Isolement strict.
  — Arobon dans les biberons.
  — Pénicilline vitamine B 12.
— Alimentation au lait maternel (8 fois).
— Le poids de l'enfant, déjà très bas, ne remonte que très lentement.
— Quelques troubles digestifs bénins.
— Deux hypodermoclyses les 27 et 29 janvier de 20 cc de sang isogroupe : A positif.
— Le 27 janvier 1961 : Coproculture négative.
  Poids : 2 kgs.
— Le 30 janvier 1961 : Coproculture négative.
  Poids : 2 kgs 100.
— Le 2 février 1961 : *Présence de colibacilles pathogènes type* 111 B 4.

Malgré les précautions prises, l'enfant a été contaminé.

Traitement :

Colimycine : 1/2 comprimé 4 fois par jour
Polymyxine : 1/2 comprimé 2 fois par jour
Tétralactyl : 1 ampoule par jour.

Non seulement l'enfant supporte très bien le traitement, mais son état s'améliore.

— Le 4 février 1961 : Poids : 2 kg 200.
— Le 6 février 1961 : Poids 2 kg 250.
— Le 8 février 1961 : Poids : 2 kg 350.
— Le 11 février 1961 : Poids : 2 kg 490.
— Le 18 février 1961 : Poids : 2 kg 720.
— Le 26 février 1961 : Poids : 2 kg 940.

— Des coprocultures sont pratiquées tous les quatre jours à partir du 2 février 1961 et dès le 6 février 1961 elles se montrent *négatives*.

Le 18 février 1961 : Coproculture négative.

Le traitement est diminué de moitié, mais poursuivi encore une huitaine de jours.

— Le 1er mars 1961 : 3 kgs.

— Le 4 mars 1961 : 3 kg 150.

L'enfant sort du service, guéri cliniquement et bactériologiquement, avec un poids très satisfaisant.

Voici maintenant trois observations de prématurés en contact avec les petits malades, mais n'ayant manifesté aucun signe clinique de gastro-entérite ; coprocultures répétées, toujours négatives.

Malgré cela, ils ont été soumis, à titre prophylactique, au traitement antibiotique.

Marie-Chantal S.., (croissance ralentie).

Née le 12 novembre 1960.

Prématuration : Un mois.

Poids naissance : 2 kg 370.

Née par césarienne, en état de mort apparente, ayant nécessité une réanimation de 15 à 20 minutes.

Oxygène.
Vitamine K 1.
Heptamyl.
Gardénal.
Cyanose très importante.
Gémissements continus. — Inertie totale.
Première ponction lombaire blanche.
Pas de mouvement convulsif.

— 24 heures après :
Etat stationnaire.
Alimentation par gavage au lait maternel.
Isolette.
Chute très importante du poids à 2 kgs et courbe stationnaire pendant quinze jours.

— Le 21 novembre : Examens systématiques :

— Hémogramme subnormal
groupage O positif.

— Coproculture : négative.

— Le 24 novembre : Ponction lombaire blanche.

Nouveau traitement :

— Complexe vitaminique.
— Pénicilline vitamine B 12.
— Gardénal.
— Dibromuré d'Atropine.

Quelques troubles digestifs : vomissements, selles molles et nombreuses.

L'enfant est inerte, incapable de s'alimenter.

Poids : 2 kg 100.

— Le 8 décembre 1960 : Coproculture négative.
Poids : 2 kg 380.

Chute brutale le 9 décembre 1960 jusqu'au 12 décembre 1960.
(2 kg 100).

Nouvelle coproculture le 13 décembre 1960 : Négative.

Température inférieure à 36°.

Différentes alimentations sont essayées sans succès afin d'améliorer la prise de poids.

De nouveaux médicaments :

Arginine — Embryonna — Ephynal, etc...

— La courbe oscille considérablement :

Le 20 décembre 1960 : 2 kg 100.
Le 28 décembre 1960 : 2 kg 710.
Le 30 décembre 1960 : 2 kg 600.

— Nouvelle coproculture le 31 décembre 1960 : Négative.
— Le 4 janvier 1961 : 2 kg 710.
— Le 8 janvier 1961 : 2 kg 900.
— Le 15 janvier 1961 : 3 kg 100.
— Le 23 janvier 1961 : 3 kg 200.

— Nouvelles coprocultures les 21 et 30 janvier 1961 : Négatives.

— Le 2 février 1961 : Coproculture encore négative.

Mais devant la menace de contamination, Marie-Chantal est soumise à titre prophylactique à :

Colimycine : 1/2 comprimé 4 fois par jour
+ Une ampoule de Tétralactyl.

— Le 30 janvier 1961 : 3 kg 300.
— Le 1er février 1961 : 3 kg 400.
— Le 4 février 1961 : 3 kg 600.
— Le 8 février 1961 : 3 kg 800.
— Le 11 février 1961 : 4 kgs.
— Le 14 février 1961 : 4 kg 100.
— Le 15 février 1961 : 4 kg 200.

Une courbe nettement ascendante s'amorce.
Les troubles digestifs ont disparu.
Les coprocultures des 6, 8 et 11 février restent négatives.

L'enfant sort du service le 15 février 1961, sans aucun danger de contamination et avec un poids très satisfaisant.

Vu les troubles graves présentés à la naissance, l'avenir doit être réservé.

Deux jumelles : Dominique et Geneviève B...

Nées le 21 janvier 1961, hospitalisées le même jour.

Prématuration : Un mois et demi.

Poids naissance :

Dominique : 2 kg 260. Geneviève : 2 kg 325.

Accouchement normal. Pas de trouble à la naissance.

— Traitement classique :

Couveuse.
Vitamine K 1.
Heptamyl.

— Examens systématiques les jours suivants :

— Hémogramme.
— Groupage.
— Coproculture.

— Puis traitement vitaminique complet.

— Une semaine après, leur poids a repris celui de la naissance.

— Le 24 janvier 1961 : Coproculture négative.

Poids stationnaire pour toutes les deux :

Dominique : 2 kg 240. Geneviève : 2 kg 300.

— Les 27 et 30 janvier 1961 : Coprocultures négatives. Courbes de poids stationnaires.

— Le 2 février 1961 : Coprocultures négatives.

— Le 4 février 1961 : Coprocultures négatives.

— Mais devant le poids stationnaire, le 2 février 1961 et devant la menace de contamination pour ces deux jumelles très fragiles, on leur administre :

Colimycine : 1/2 comprimé quatre fois par jour.
Tétralactyl : Une ampoule par jour.

Aucun incident thérapeutique.

Les courbes sont alors nettement ascendantes :

	Dominique	Geneviève
— Le 4 février 1961 :	2 kg 600	2 kg 500
— Le 8 février 1961 :	2 kg 700	2 kg 700
— Le 15 février 1961 :	2 kg 960	2 kg 980
— Le 19 février 1961 :	3 kg 140	3 kg 100
— Le 25 février 1961 :	3 kg 270	3 kg 320
— Le 27 février 1961 :	3 kg 380	3 kg 400

Les chiffres sont assez significatifs pour affirmer une fois de plus au rôle eutrophique de la Colimycine.

— Le traitement a été administré une quinzaine de jours.

— Les 6. 8 et 11 février : Coprocultures négatives.

En plus du rôle eutrophique, ici rôle anti-infectieux dans la prévention de l'infection.

CONCLUSION

Ces quelques observations illustrent de façon parfaite le double intérêt de l'association ; COLIMYCINE + POLYMYXINE, dans le traitement des gastro-entérites infantiles à Eschérichia Coli pathogènes, type 111 B 4.

1) Tout d'abord, la parfaite efficacité du traitement, tant sur le plan clinique que sur le plan bactériologique :

— disparition rapide des troubles digestifs ;

— stérilisation rapide des selles : le sérotype 111 B 4 s'est montré très sensible à la Colimycine et à la Polymyxine puisque, sur tous les cas, nous n'avons eu aucun échec.
Mortalité nulle.

2) La parfaite tolérance pour l'organisme et l'absence d'effets secondaires, puisque nous n'avons jamais rencontré d'incidents thérapeutiqces, ni sensoriel, ni allergique, ni hématologique, ni urinaire.

Jamais le traitement n'a provoqué de dysmicrobisme intestinal secondaire, en particulier de staphylococcie ou candidose.

3) Mais surtout, et c'est la seule conclusion que nous voulons retenir de cette étude, nous avons eu la surprise de constater, au cours de cette petite épidémie, que tous les prématurés soumis au traitement par la Colimycine + Polymyxine, soit à titre curatif, soit à titre préventif, ont, sous l'influence de ce traitement, amorcé une prise de poids très satisfaisante. Et ceci a pu être vérifié par comparaison avec d'autres courbes de poids chez des prématurés sains non

soumis à cette thérapeutique : tendance à l'étalement, au ralentissement comme chez nos neuf observations avant l'administration de Colimycine et Polymyxine.

Il convient de rappeler ici que tous les prématurés reçoivent, dès leur entrée dans le service, un comprimé de Pénicilline vitamine B 12 quotidien.

Nous pouvons donc conclure au pouvoir nettement supérieur de la Colimycine et de la Polymyxine comme médicament :

— anti-infectieux et

— eu trophique.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I^er. — LA Colimycine 3

CHAPITRE II. — La Polymyxine 8

CHAPITRE III. — Rappel épidémiologique, clinique et bactériologique des gastro-entérites infantiles à Escherichia Coli spécifiques 12

I. — Epidémiologie 13

II. — Clinique 16

III. — Etude bactériologique 19

CHAPITRE IV. — Le traitement 24

1. — Prophylaxie 24

II. — Le traitement proprement dit 28

1. — Résultats cliniques 35

2. — Effets bactériologiques 36

OBSERVATIONS PERSONNELLES 38

CONCLUSION 57

Bibliographie 61

VU : *Le Doyen*,

LAZORTHES

VU et PERMIS D'IMPRIMER.

Toulouse, le 25 octobre 1962.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1 ADAM A. — Über die Biologie der Dyspepsiecoli und ihre Beziehungen zur Pathogénèse der Dyspepsie und Intoxikatoin. — J. Kinderh., 1923, 101, 291.

2. ADAM A. — Der heutige Stand der Dyspepsie Koliforschung. — *Deutsche Med. Wchnischr.* 1913, 78, 1250.

3. BRAY J. — Isolation of antigenically homogeneons strains of Barct. coli Neapolitanum from summer diarrhea in infants. *J. Bact. Path.* 1945, 57, 239.

4. BRAY J., BEAVAN T. E. D. — Slide agglutination of B. coli Neapolitanum. *J. Path. Bact.* 1948, 60, 395.

5. BRETON A., GAUDIER B., DUBOIS O. — Traitement des gastro-entérites infantiles à Escherichia Coli pathogène par la Cyclosérine. *Pédiatrie* 1957, 4, 453-57.

6. BRETON A., GAUDIER B., PONTE C. et POINGT O. — Colimycine et infection entérale à Escherichia coli des gastro-entérites infantiles. *Minerva Medica* 1958, 2, 4479.

7. BUTTIAUX R., NICOLLE P., LE MINOR S. et GAUDIER B. — Etude épidémiologique des gastro-entérites à Escherichia coli dans un service hospitalier du Nord de la France. *Arch. mal. app. digest.* 1956, 45,225.

8. CATHALA J. — Sur la déclaration éventuelle des toxicoses des jeunes enfants. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1954, 138, 206.

9. CHABBERT Y. — Quelques remarques sur l'activité de la Colimycine in vitro. — *Minerva Médica,* 1958, 2, 4483.

10. CHAPPAZ. — Essais sur la stimulation de l'augmentation pondérale du prématuré par l'hormone somatrope et par l'Androstane 1701-2. — *Le nourrisson* n° 6, 1956, p. 258-269.

11. COOPER M-L., WALTERS E-W et KELLER H-M. — Escherichia coli associated with infantile diarrhea. — *Ann. N. Y. Acad. Scien.* 1956, 66, 78.

12. COOPER M-L., WALTERS E-W, KELLER H-M. et COLL. — Epidemic diarrhea among infants associated with the isolation of a new serotype of Escherichia Coli 0 127 B 8. — *Pediatries,* 1955, 16, 215.

13. Di Nola et Salassa M.-R. — Prime espérienze cliniche con un nuovo antibioco : la Colimicina. Nota preventiva. *Minerva Medica* 1956, 2, suppl. n° 77, 847.

14. M. Decortis, Consatant et Coll. — Utilisation prophylactique et thérapeutique de la pénicilline chez le prématuré. — *Arch. Pr. de Pédiatrie VII,* n° 6 1950, p. 566-574.

15. Demoulin J. et Coll. — La thérapeutique des dyspepsies du nourrisson par la Colimycine. — *Acta Paed Belg* 4 (2) 1960, 80-6.

16. Few A.-V., Schulman im. — The absorption of Polymyxine E. by bacteria ant bacterial celle valls and its bactericidal action. — *J. Gen. Microbiol.* 1953, 9, 54-64.

17. J. Fleury et R. Evreux. — *La presse médicale* p. 1139, n° 29, 13 juin 1959. — Polymyxine et gatro-entérites infantiles à Escherichia Coli 111 B 4. — Diagnostic précoce, traitement préventif.

18. J. Fleury, R. Evreux et A. Robin. — Etude d'une épidémie de gastro-entérite à Escherichia Coli O 111 B 4. — *Les Revues médicales Normandes,* avril 1959, Tome 1, n° 4, page 229.

19. Giles et Sangster G. — An outbreak of infantile gastroenteritis in Aberdeen, The Association of a special type of Bact. Coli with the infection. — *Journ. Hyq,* (London) 1948, 46, 1.

20. Giles C., Sangster G. et Smith J. — Epidemic gastroenteritis of infants in Aberdeen during 1947. — *Arch. Dis. Child.* 1949, 24, 45.

21. Gomirato Sandrucci M. — La Colimycine dans le traitement des entérites et gastro-entérites du nourrisson. — *Minerva Medica* 1956, 2 (suppl. n° 77).

22. Goldshmidt R. — Untersuchungen Zur Atiologie der Durchfallserjraukungen des Saüglings. — *J.B. Kinderheilk* 1933, 139, 318-358.

23. Hainaut et Coll. — Une épidémie de diarrhée grave par bacille coli pathogène chez le nourrisson et le nouveau-né. — *Rev. méd. de Liège,* Vol. XI n° 20, 1956, p. 576-579.

24. Hardy et Coll. — Methyl-testostérone in the treatment of premature infants. — *The J. Pediatrics* Vol 34, n° 4, april 1949, p. 439-442.

25. Heintzmann-Perrier. — Contribution à l'étude du traitement par la Polymyxine des gastro-entérites infantiles à Escherichia Coli. — *Le Nourrisson* (5) 1958, p. 205-218

26. JANBON M., BERTRAND L., BRUNEL D., BERTRAND A. et HERTAULT J. — Syndrôme cholériforme à Escherichia Coli O 111 B 4. — Rôle déclenchant de l'oxitéracycline. — *Pédiatrie* 1956, 11, 925.

27 JAWETZ E. GUNNISSON J.-B., COLEMAN V. — The participation of Polymyxine B in combined antibiotic action. — *Ann. Int. Med.* 1954, 41, 78-88.

28. JEUNE M. GERMAIN D., Mlle BOURTOT H. — Etude d'une épidémie intrahospitalière de gastro-entérite à Escherichia Coli 111 B 4. — *Pédiatrie* 1956, 6, 711-713.

29. KAGAN M.-M., MILZEN A., LOCKE M., KREVSKY D. — Polymyxin B and Polymyxin E. — *J. Lab. and Clin. Med.* 1951, 37, 402-14.

30. KAUFFMANN F. — Report of Proceeding 4th Congress for microbiology Copenhague, 1947.

31. KAUFFMANN F. — The serology of the Coli group. J. of immunology, 1947, 57, 1, 71.

32. KAUFFMANN F. et DUPONT A. — Escherichia strains from infantile epidemic gastro-enterite. — *Acta path. microbiol scand.* 1950, 27, 552.

33. KOYAMA *Y. et al.* — La Colimycine. — *Journ. antib.* (Japon) juin 1950, 3, 457.

34. LEFEVRE F. — Sur l'action de la Colimycine dans le traitement des gastra-entérites infantiles à Escherichia Coli 111 B 4. (Thèse Lille, 1958).

35. LE MINOR L., BUTTIAUX et NICOLLE J. — Etude sur les Escherichia Coli. — *Ann. Inst. Pasteur* 1954, 86, 204.

36. LE MINOR L., LE MINOR S. et NICOLLE P. — Le rôle du Laboratoire dans le diagnostic étiologique des gastro-entérites infantiles. — *Sem. Hôp. Paris* (*Ann. Pédiat.* 195, 31, 2250/P 226.

37. LUTIER et DALBOEUF. — Essai de traitement par la Polymyxine des gastro-entérites à Escherichia Coli résistant aux autres antibiotiques. — *La Presse médicale,* 23 novembre 1957, 65, n° 85, p. 1906.

38. MARFAN A.-B. — Traité de l'allaitement et de l'alimentation des enfants du premier âge. — 1920, 3me édition, 926 p., Paris, Masson.

39. MARIE J. et BASSET M. — Prophylaxie diététique des infections de crêches à Escherichia Coli de gastro-entérites infantiles. — *La Semaine des Hôpitaux de Paris,* n° 68, 20 novembre 1956, p. 484-486.

40. MARIE J. et COLL. — Traitement curatif et préventif des infections de crèches par les Escherichia Coli de gastro-entérites infantiles. — *Semaine des Hôpitaux* (*Ann. Pédiatrie*), n° 38, 22 juin 1955, p. 219-225.

41. MARTIN R., SUREAU B., CHABBERT Y., MARTIN L. et HUTINEL B. — La Colimycine. — Extrait de la *Revue Médicale française*, tome 40, n° 2, février 1959.

42. MONNET P., BUTTIAUX R., PAPAVASSILIOU J., NICOLLE P., LE MINOR S. et L. — Escherichia Coli des types O 111 et O 55 dans les eaux d'alimentation. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, 87, 385.

43. MONNET P. et NICOLLE P. — Evolution endémo-épidémique des infections à Escherichia Coli spécifiques dans un hôpital lyonnais d'enfants de 1954 à mars 1956. — *Pédiatrie* 1956, 11, 725.

44. MONNET et COLL. — Le traitement par la Polymyxine B des gastro-entérites infantiles à Escherichia Coli spécifiques. — *Arch. Franç. de Pédiatrie* 15 (6) 1958, 775-799. *La Revue du Praticien* 9, 1959, 927-8.

45. MORENO A. — La farine de Caroube comme mesure préventive dans les dyspepsies du nourrisson. — *La Semaine des Hôpitaux* (2) 1959 89-91.

46. NETER E. et SHUMMAY C.-N. — E. Coli serotype D 433 : occurence in intestinal and respiratory tracts, cultural characteristics, pathogenicity, sensitivity to antibiotics. — *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1950, 75, 504.

47. OGAWA T. et OGAWA J. — Bact. Coli in the causation of infantile diarrhea. — *Lancet* 1953, 1, 602.

48. PULASKY E.-J., BAKER et COLL. — *J. Clin. Invest.* 1949, 26, 1.028.

49. SCHNEEGANS E., LUTZ A., HAARSCHER A., KUPFERBERG J. — Augmentation de la résistance des colibacilles spécifiques aux antibiotiques. — *Arch. Franç. de Péd.* 1958, XV, n° 10, 1389.

50. SERINGUE Ph., HALLEZ J., COURTHIEU F. — Bilan de deux années d'utilisation thérapeutique de la Colimycine. — *Semaine des Hôpitaux*. — *Ann. Ped.* août-septembre 1960.

51. TOBLER W. — L'alimentation des prématurés. — *Annales Nestlé* n° 13, juillet 1953, p. 13-17.

Imprimerie PEZOUS
32, Place Jean-Jaurès
ALBI